INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº59

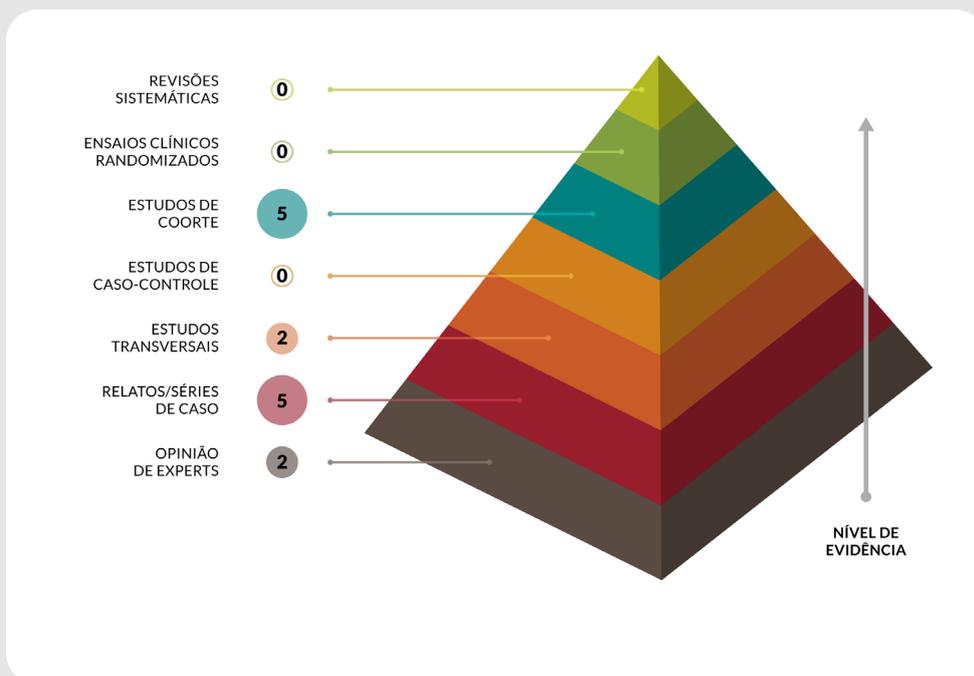
BUSCA REFERENTE AOS DIAS 25 E 26 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 9 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

SUMÁRIO

Vacinas ... 3
Documento institucional

Ruxolitinibe e eculizumabe ... 3
Coorte retrospectiva

Tocilizumabe ... 4
Coorte retrospectiva

Tocilizumabe ... 5
Coorte

Prednisolona, azitromicina, naproxeno e lopinavir/ritonavir ... 6
Coorte

Tocilizumabe ... 7
Coorte retrospectiva

Plasma convalescente ... 8
Observacional descritivo

Metilprednisolona ... 8
Transversal

Anakinra ... 9
Relato de caso

Plasma convalescente ... 10
Série de casos

Tocilizumabe ... 11
Série de casos

Ruxolitinibe ... 12
Relato de caso

Dexametasona ... 13
Série de casos

Lopinavir/ritonavir ... 13
Avaliação sistemática de risco-benefício

Referências ... 15

Apêndice 1: Protocolos de Ensaios Clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov ... 17

Apêndice 2: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp ... 18

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 16 vacinas em fase clínica e 125 em fase pré-clínica. A vacina ChAdOx1-S, da *University of Oxford/AstraZeneca*, se encontra na fase 3 de avaliação. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do Institute of Medical Biology, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de DNA (GX-19) da *Genexine Consortium*; Adeno-based da *Gamaleya Research Institute*; Vacina nativa com a subunidade trimérica Spike Protein da *Clover Biopharmaceuticals* Inc./GSK/Dynavax; Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da *Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical*/Instituto de Microbiologia, Academia Chinesa de Ciências; LNP-nCoVs.aRNA do *Imperial College of London*; e vacina de mRNA da Curevac.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

RUXOLITINIBE E ECULIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nesta coorte, os autores compararam os resultados clínicos de 2 grupos de pacientes (*N* total = 17) com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) relacionada ao SARS-CoV-2. Sete (*n* = 7) pacientes foram tratados com a combinação de ruxolitinibe, um inibidor de JAK1/2 (10 mg 2x/dia, por 14 dias) e eculizumabe, um anticorpo monoclonal do complemento anti-C5a (900 mg IV/semana, por um período máximo de três semanas), enquanto 10 pacientes que não receberam ruxolitinibe e eculizumabe serviram como grupo controle. Em relação aos detalhes dos tratamentos, os autores informaram que todos os 17 pacientes receberam profilaxia antibiótica com azitromicina. No grupo controle, 5/10 pacientes receberam heparina subcutânea e 8/10 receberam hidroxicloroquina (HCQ); neste grupo, a ventilação mecânica foi indicada de acordo com os valores da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2). No grupo teste, além de ruxolitinibe e eculizumabe, os 7 pacientes também receberam HCQ e heparina; oxigênio de baixo fluxo foi administrado de acordo com valores de PaO_2. Corticosteroides (20 mg 2x/dia) foram administrados em 5/7 pacientes do grupo teste e em 3/10 no grupo controle. Como resultados, os autores observaram que, após 7 dias de acompanhamento, os

pacientes tratados com a combinação ruxolitinibe e eculizumabe mostraram melhorias significativas nos sintomas respiratórios e nas lesões pulmonares, além de diminuição de dímero-D circulante, em comparação com o grupo controle. Como conclusão, os autores informam que tais resultados apoiam o uso combinado de ruxolitinibe e eculizumabe no tratamento de SRAG relacionada ao SARS-CoV-2, interrompendo, provavelmente, várias etapas do ciclo inflamatório causado pela infecção viral e bloqueando respostas imunes que desencadeiam uma ativação descontrolada do sistema da coagulação, das cininas e da cascata de coagulação. Alertam que esses resultados preliminares podem abrir novos cenários para o tratamento, não apenas de infecções graves por SARS-CoV-2, mas também da SRAG. Por fim, defendem a realização de mais ensaios clínicos controlados e randomizados, com maiores populações, a fim de confirmar esses resultados.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos. Não há informação sobre identificação de fatores de confusão, não sendo possível saber se foram considerados, nem se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizadas nas análises estatísticas. Embora o tempo de acompanhamento dos pacientes tenha sido relatado (7 dias), é possível que ele não tenha sido suficientemente longo para que os desfechos ocorressem em ambos os grupos.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel do tocilizumabe na redução do risco de ventilação mecânica invasiva e morte em pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Todos os 544 pacientes incluídos neste estudo foram tratados com o padrão de atendimento (oxigênio suplementar, hidroxicloroquina, azitromicina, antirretrovirais e heparina de baixo peso molecular), e um subconjunto de 179 pacientes também recebeu tocilizumabe, de forma não randomizada. Dentre os 365 pacientes do grupo controle, 57 (16%) precisavam de ventilação mecânica, em comparação com 33 (18%) dos 179 pacientes tratados com tocilizumabe (p = 0,41). Em relação à mortalidade, 73 pacientes (20%) do grupo controle morreram, em comparação com 13 pacientes (7%) tratados com tocilizumabe (p < 0,0001). Os autores informam que observaram uma forte associação entre o uso de tocilizumabe e risco reduzido de morte (taxa de risco ajustada [HRa] 0,38, IC95% 0,17–0,83; p = 0,015). Após análise ajustada para sexo, idade, centro de recrutamento, duração dos sintomas e escore SOFA (que avalia o risco de falência múltipla dos órgãos e mortalidade), o tratamento com tocilizumabe foi associado a um risco reduzido de ventilação mecânica invasiva e morte (HRa 0,61, IC95% 0,42–0,92) ; p = 0,020). Vinte e quatro (13%) dos 179 pacientes tratados com tocilizumabe foram diagnosticados com novas infecções, contra 14 (4%) dos 365 pacientes do grupo controle (tratamento padrão) (p < 0,0001). Em conclusão, os autores informaram que a administração intravenosa e subcutânea de tocilizumabe pode ser capaz de reduzir o risco de ventilação mecânica invasiva ou morte em pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Por fim, alertam que, embora esses resultados sejam encorajadores, eles devem ser confirmados por meio de estudos randomizados em andamento.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo aberto, e não randomizado, portanto, passível de fatores de confusão não mensurados. Os próprios autores informam que, embora tenham considerado nas análises fatores de confusão, como idade, sexo, escore SOFA, etc., alertam que outros fatores não puderam ser considerados, como a presença de câncer e insuficiência renal, bem maiores no grupo controle. Ademais, informam que alguns dos biomarcadores de inflamação e coagulação não estavam disponíveis para todos os pacientes, sendo este mais um fator de confusão não avaliado. Por fim, devido ao curto período de acompanhamento dos pacientes, não foi possível avaliar a segurança a longo prazo e os efeitos adversos do tratamento com TCZ. Mais estudos são necessários para definir a dosagem apropriada e minimizar os efeitos colaterais desse fármaco.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo de coorte, os autores avaliaram 154 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, incluindo 78 tratados com tocilizumabe (TCZ), 8 mg/kg x 1 ao dia, e 76 não tratados. O tempo médio de acompanhamento foi de 47 (28-67) dias. Os pacientes tratados com TCZ eram mais jovens (55 *vs.* 60 anos; p = 0,05) e tinham menor probabilidade de ter doença pulmonar crônica (10% *vs.* 28%; p = 0,006) ou doença renal crônica (35% *vs.* 49%; p = 0,08). As proporções medianas de PaO_2/FiO2 foram menores no grupo TCZ (mediana 153,5 *vs.* 196; p < 0,001). O momento do início da ventilação mecânica não diferiu entre os dois grupos, com a maioria dos pacientes sendo intubados dentro de 48 horas antes da transferência ou durante as primeiras 24 horas de admissão. O TCZ foi administrado mais comumente dentro de 24 horas de intubação, com uma minoria de uso (26%) ocorrendo com mais de 48 horas após a intubação. A probabilidade de sobrevivência foi significativamente maior entre os pacientes tratados com TCZ em comparação com os não tratados (p = 0,0189). A taxa de mortalidade de casos em 28 dias também foi menor nos pacientes tratados com TCZ (18% *vs.* 36%; p = 0,01). Os pacientes que receberam TCZ apresentaram duas vezes mais chances de desenvolver uma superinfecção do que os pacientes do grupo controle (54% *vs.* 26%, respectivamente; p < 0,001), impulsionado principalmente por um grande aumento da pneumonia associada ao ventilador (TCZ 45% *vs.* controle 20%; p < 0,001). Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo da infecção, incidência de infecções da corrente sanguínea ou desenvolvimento de mais de uma infecção. Em conclusão, os autores afirmam que o TCZ foi associado à melhora da sobrevida, apesar da maior ocorrência de superinfecções, em uma coorte de pacientes com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Apesar dos autores mencionarem estratégias para lidar com fatores de confusão, nenhum fator foi identificado. Os autores mencionam que estudos randomizados controlados são necessários para confirmar os achados desse estudo observacional. Além disso, haviam dados incompletos para variáveis laboratoriais, e os autores relatam terem usado métodos contemporâneos para imputar esses dados ausentes. No entanto, não deram informações o suficiente para julgar se esses métodos foram adequados, o que pode diminuir a confiança nos achados.

PREDNISOLONA, AZITROMICINA, NAPROXENO E LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE \ *IRÃ*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram 60 pacientes positivos para COVID-19. De acordo com o regime medicamentoso, os pacientes foram divididos em dois grupos; grupo I (n = 30) – regime consistindo de azitromicina, prednisolona, naproxeno e lopinavir/ritonavir; grupo II (n = 30) – meropenem, levofloxacina, vancomicina, hidroxicloroquina e oseltamivir. A idade média de pacientes foi de 59,33 (± 14,40) anos no grupo I e 57,46 (± 12,74) anos no grupo II. Além disso, o estudo incluiu 25 (41,66%) homens e 35 (58,33%) mulheres, e dois pacientes apresentavam doenças subjacentes (diabetes). A avaliação da temperatura corporal após três dias de medicação demonstrou melhora significativa no grupo I, quando comparado à temperatura no momento da admissão dos pacientes (37,02 *vs.* 37,62°C, respectivamente; p < 0,001). A mudança da temperatura no grupo II não demonstrou diferença significativa (37,52 *vs.* 37.28°C, respectivamente; p = 0,06). A saturação de oxigênio melhorou positivamente, entre a admissão e a avaliação com três dias, nos pacientes que receberam o regime I (86,70 *vs.* 89,75%, respectivamente; p = 0,011). Não houve diferença na saturação de oxigênio no grupo II, entre a admissão e a avaliação com três dias (83,17 *vs.* 83,68%, respectivamente; p = 0,527). Os resultados indicaram uma diferença significativa do tempo médio de permanência no hospital entre os dois grupos, onde os pacientes sob regime I apresentaram um tempo mais curto (6,97 *vs.* 9,93 dias, p = 0,001). Como conclusão, os autores relatam que o estudo demonstrou o efeito benéfico do uso a curto prazo de prednisolona, em baixa dose em combinação com azitromicina, naproxeno e lopinavir/ritonavir (regime I), na diminuição da permanência hospitalar em comparação com o regime II. Como ainda faltam evidências de segurança deste regime, novas investigações são necessárias.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Como não houve grupo controle, dois critérios não eram aplicáveis, principal limitação do estudo. Outra limitação considerável foi a observação com apenas três dias após início do tratamento. Além disso, fatores de confusão não foram identificados.

DISQUE SAÚDE 136

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Trata-se uma coorte retrospectiva que incluiu adultos (≥ 18 anos) com pneumonia grave por COVID-19, admitidos em três centros na Itália. Todos os pacientes foram tratados com atendimento padrão (oxigênio suplementar, hidroxicloroquina, azitromicina, antirretrovirais e heparina de baixo peso molecular) e um subconjunto de pacientes selecionados aleatoriamente também recebeu tocilizumabe 8 mg/kg de peso corporal (dose máxima 800 mg), administrado por via intravenosa em duas infusões, com 12 h de intervalo; ou por via subcutânea em 162 mg, em duas doses simultâneas, uma em cada coxa (324 mg no total). O desfecho primário foi ventilação mecânica invasiva ou morte. Os dados foram coletados por um período mínimo de 14 dias. Dos 1.351 pacientes admitidos, 544 (40%) apresentaram pneumonia grave por COVID-19 e foram incluídos no estudo. No geral, 359 (66%) pacientes eram do gênero masculino, com idade mediana de 67 anos (IQR 56-77). Cinquenta e sete (16%) dos 365 pacientes do grupo de tratamento padrão estavam em ventilação mecânica, em comparação com 33 (18%) dos 179 pacientes tratados com tocilizumabe (p = 0,41; 16 [18%] dos 88 pacientes tratados por via intravenosa e 17 [19%] dos 91 pacientes tratados por via subcutânea); 73 (20%) pacientes no grupo de tratamento padrão morreram, em comparação com 13 (7%; p < 0,0001) pacientes tratados com tocilizumabe (seis [7%] tratados por via intravenosa e sete [8%] tratados por via subcutânea). Após o ajuste para sexo, idade, centro de recrutamento, duração dos sintomas e escore SOFA, o tratamento com tocilizumabe foi associado a um risco reduzido de ventilação mecânica invasiva ou morte (HR ajustada = 0,61, IC95% 0,42-0,92; p = 0,020); 24 (13%) dos 179 pacientes tratados com tocilizumabe foram diagnosticados com novas infecções, contra 14 (4%) dos 365 pacientes tratados apenas com o padrão de tratamento (p < 0,0001). Apesar do estudo ter suas limitações, os autores concluíram que a administração intravenosa e subcutânea de tocilizumabe pode ser capaz de reduzir o risco de ventilação mecânica invasiva ou morte em pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Embora esses resultados sejam encorajadores, eles devem ser confirmados por estudos randomizados em andamento.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo são citadas a seguir. Os grupos não estavam livres do desfecho [ventilação mecânica] no início do estudo e no momento da exposição. Ademais, a comparação não foi aleatorizada. Cabe destacar que os participantes que receberam apenas o tratamento padrão tinham idade mais avançada, portanto, apresentavam maior risco inicial de ventilação invasiva e morte. Os pacientes que receberam tocilizumabe, além do tratamento padrão, foram selecionados principalmente com base na disponibilidade do medicamento. Além disso, alguns dados não estavam disponíveis para todas as variáveis. Nota-se que o estudo foi aberto, logo, a indicação para ventilação mecânica pode variar de acordo com a experiência, disponibilidade de recursos ou mesmo pelo julgamento do paciente estar no grupo de tratamento padrão. Por fim, o período de acompanhamento foi curto, não sendo possível avaliar a segurança a longo prazo.

PLASMA CONVALESCENTE

OBSERVACIONAL DESCRITIVO \ *MÉXICO*

Trata-se de um estudo que buscou estudar a segurança e os resultados da administração de plasma convalescente (CoPla) em indivíduos com COVID-19 grave. Para isso, 10 pacientes foram tratados prospectivamente com plasma de doadores convalescentes de COVID-19. Cada paciente recebeu 200mL de CoPla e os critérios para que o recebessem foram: mais de 18 anos de idade, $PaO_2/FiO_2 < 300$, com ou sem auxílio de respiradores, internação na UTI e concordância em participar do estudo. Os autores reportaram que, em 8 dias da transfusão, o escore sequencial de avaliação de falência de órgãos caiu significativamente em todos os pacientes, de 3 para 1,5 (p = 0,014); a relação PaO_2/FiO_2 aumentou de 124 para 255 (p < 0,0001), a temperatura corporal diminuiu significativamente de 38,1 para 36,9°C (p = 0,0058) e as concentrações de ferritina também caíram significativamente de 1736,6 para 1061,8 ng/mL (p = 0,0001). A radiografia de tórax melhorou em 7/10 casos e, em 6/10, a tomografia computadorizada revelou melhora da lesão pulmonar. Também foram observados decréscimos de proteína C reativa e no dímero-D. Três dos cinco pacientes em suporte de ventilação mecânica puderam ser extubados, nove foram transferidos para a ala hospitalar convencional e seis foram enviados para casa; dois pacientes morreram. A administração de CoPla não teve efeitos colaterais e a sobrevida global em 24 dias foi de 77%. Assim, concluem que, embora outros tratamentos também tenham sido administrados aos pacientes (corticosteroides, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumabe, lopinavir/ritonavir), parece que a adição de CoPla melhorou a função pulmonar.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não identificaram fatores de confusão e, por isso, não adotaram nenhuma estratégia para lidar com esses. Os próprios autores mencionam que os resultados podem ser difíceis de interpretar devido a ampla variedade de tratamentos oferecidos, diferente entre os paciente.

METILPREDNISOLONA

TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Trata-se de um estudo observacional multicêntrico que buscou avaliar se o tratamento prolongado com metilprednisolona (MP) é capaz de acelerar a resolução da doença, diminuindo a necessidade de UTI e mortalidade (desfecho primário). Os desfechos secundários avaliados foram dias livres de ventilação mecânica (VM) e alterações nas concentrações de proteína C reativa (PCR). A exposição à metilprednisolona obedeceu ao seguinte protocolo: uma dose de 80 mg I.V. no início do estudo, seguida de uma infusão de 80 mg/dia em 240 mL de solução salina normal a 10 mL/h por pelo menos oito dias, até atingir PaO_2: FiO_2 > 350 mmHg ou PCR < 20 mg/L. Após, administração oral de 16 mg ou 20 mg I.V. duas vezes ao dia até a PCR atingir < 20% da faixa normal ou PaO_2: FiO_2 > 400 (Sat HbO_2 alternativo ≥ 95% no ar ambiente). Pacientes com COVID-19 não expostos (controles) foram selecionados com os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos 83

pacientes no grupo MP e 90 controles (CTL). O *endpoint* primário foi alcançado em 19 MP *vs.* 40 CTL (22,9% *vs.* 44,4%, *p* = 0,003) [razão de risco ajustada (HR) 0,41; Intervalo de confiança de 95% (IC): 0,24–0,72], indicando uma redução de 59% no risco de encaminhamento à UTI, VM invasiva ou morte. Em particular, a transferência para a UTI foi necessária em 15 MP *vs.* 27 CTL (18,1% *vs.* 30,0%, *p* = 0,07) e para VM invasiva em 14 MP *vs.* 26 CTL (16,9% *vs.* 28,9%, *p* = 0,10). O grupo MP teve menos mortes (6 *vs.* 21, FC ajustada = 0,29; IC 95%: 0,12–0,73) e mais dias sem VM invasiva (24,0 ± 9,0 *vs.* 17,5 ± 12,8; *p* = 0,001). O tratamento foi associado à rápida melhoria nos níveis de PaO_2: FiO_2 e PCR. A taxa de complicações foi semelhante nos dois grupos (p = 0,84). Assim, em pacientes com pneumonia grave por COVID-19, a administração precoce de tratamento prolongado com MP foi associada a um risco significativamente menor de morte (71%) e diminuição da dependência do ventilação mecânica.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não identificaram fatores de confusão e, por isso, não adotaram nenhuma estratégia para lidar com esses. Além disso, apontam que estudos controlados randomizados são necessários para confirmar esses achados.

ANAKINRA

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Neste artigo, os autores relatam o caso de um homem de 51 anos com diagnóstico de infecção respiratória grave associada ao SARS-CoV-2, refratária ao tratamento antiviral e anti-IL-6 (tocilizumabe), que obteve resultado clínico favorável e melhora nos parâmetros laboratoriais após tratamento com anti-IL-1 (anakinra). Foi admitido com febre (> 38 °C) e dispneia, após uma semana de evolução dos sintomas. O paciente apresentava histórico de DPOC, cirrose hepática e adenocarcinoma do reto. Infiltrados bilaterais com padrão de vidro fosco foram observados na radiografia de tórax, indicando pneumonia bilateral secundária à infecção por SARS-CoV-2. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-PCR. Foi iniciado tratamento com antibióticos de amplo espectro (ceftriaxona, azitromicina e posterior escalada para piperacilina-tazobactam), hidroxicloroquina (HCQ) e lopinavir/ritonavir (LPV/r). Devido a necessidade de suporte respiratório, foi iniciado o tratamento com tocilizumabe (8 mg/kg a cada 12 h, 2 doses subcutâneas). Dada a ausência de melhora respiratória e persistência nas alterações dos exames laboratoriais 48 horas após a administração de tocilizumabe, foi decidida a administração de anakinra (dose única total de 100 mg, subcutânea). Posteriormente, o paciente apresentou boa evolução clínica, sendo possível a suspensão do suporte ventilatório. O paciente recebeu alta hospitalar 14 dias após admissão. Como conclusão, os autores alegam que o bloqueio específico da IL-1 (pelo anakinra) poderia ser uma alternativa eficaz no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 que não se beneficiaram de outros tratamentos, como o tocilizumabe.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas. O histórico do paciente foi descrito de forma resumida, e não foi apresentado como uma linha do tempo. Não há informação sobre eventuais eventos adversos (danos) ou imprevistos após a intervenção. Em adição, existe a possibilidade de que o benefício clínico observado após administração do anakinra tenha sido influenciado por um possível efeito tardio do tocilizumabe. Uma vez que tal efeito não foi avaliado neste paciente, recomenda-se cautela na interpretação desses resultados.

PLASMA CONVALESCENTE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A imunoterapia passiva pela transfusão de plasma convalescente doado por pacientes recuperados de COVID-19 pode ser uma opção eficaz para combater o novo coronavírus, especialmente se usado no início do curso da doença. Os autores relatam a experiência no uso de plasma convalescente em um centro de atendimento terciário em uma cidade de médio porte, que não sofreu um grande surto da doença. Foram incluídos pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada, com doença grave ou em risco de vida. A doença grave foi definida como a presença de dispneia, frequência respiratória ≥ 30/min, saturação de oxigênio ≤ 93%, PaO_2/FiO_2 < 300, e/ou infiltrado pulmonar > 50% em 24 a 48 horas. O risco de vida foi definido como insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falha de múltiplos órgãos, no momento da transfusão. Os dados e resultados clínicos foram coletados retrospectivamente. Trinta e um pacientes foram tratados com plasma convalescente coletado de doadores locais recuperados da COVID-19. Dentre eles, 16 (52%) estavam em estado grave e 15 (48%) em risco de morte. Os pacientes em risco de morte não eram significativamente diferentes daqueles com doença grave no momento da transfusão em relação ao gênero, níveis de IMC, dímero D ou ferritina, mas apresentaram valores maiores de proteína C reativa (p = 0,028) e permanência hospitalar mais longa (p = 0,012). O tempo médio de internação nesses grupos foi de 9 dias (média de 11,1 ± 6,9 dias e variação de 4–29 dias). A mortalidade geral foi de 27% (4/31), mas apenas os pacientes com risco de morte evoluíram para óbito (doença grave *vs.* risco de morte; p = 0,032); 94% daqueles com doença grave, não tiveram piora do quadro, assim, evitaram a ida para UTI e ventilação mecânica; 67% dos pacientes com risco de morte foram extubados após mediana de 10 dias desde a transfusão de plasma. A maioria dos pacientes teve uma rápida diminuição de suas necessidades de suporte ventilatório no dia 7 ou após o dia da transfusão de plasma convalescente. Os autores concluem que os resultados demonstram que o plasma convalescente está associado à redução das necessidades ventilatórias em pacientes com COVID-19 grave e em risco de morte, mas parece ser mais benéfico quando administrado no início do curso da doença, quando os pacientes tem potencial de evoluir para doença grave.[10]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos. Não há menção se a inclusão dos casos foi completa e consecutiva. Além disso, os autores relataram superficialmente as informações demográficas e clínicas dos incluídos. Poderiam ter adicionado informações como idade, etnia e detalhar quais os medicamentos que estavam sendo administrados nos pacientes durante a internação, pois esta informação é relevante para a interpretação dos resultados sobre a melhora dos pacientes em relação ao plasma convalescente.

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta série de casos, os autores relatam a experiência com o uso de tocilizumabe em pacientes com pneumonia grave causada por SARS-CoV-2. Os incluídos foram pacientes que apresentavam pneumonia por SARS-CoV-2 (confirmado) e saturação de oxigênio < 90%. Foram avaliados os parâmetros clínicos, necessidade de oxigênio, uso de vasopressores, perfis de citocinas e níveis de proteína C reativa (PCR), antes e até 27 dias após a administração de tocilizumabe. Um total de 27 pacientes consecutivos receberam uma dose única de 400mg do medicamento. Desses, 21 estavam em ventilação mecânica (VM) no dia da administração e 6 estavam recebendo suplementação de oxigênio por cânula nasal. A maioria eram do gênero masculino (85%) e tinha mediana de idade de 63 anos (IQR: 51–75 anos); nenhum era fumante e 17 (63%) tinham comorbidades, sendo hipertensão a mais comum (12/17; 71%). Todos receberam azitromicina e 26/27 receberam hidroxicloroquina. Sete pacientes também foram incluídos em um estudo duplo-cego, controlado por placebo que investigava o uso do remdesivir. Dos 21 pacientes que estavam em VM no momento da administração do tocilizumabe, 15 foram extubados em tempo médio de 8 dias após o tocilizumabe (IQR: 4–10 dias). Nove pacientes receberam alta hospitalar, em média, 14 dias após o tocilizumabe (IQR: 9–16 dias). A citocina predominante nos pacientes foi IL-6 com níveis significativamente mais altos em comparação com outras citocinas (média 356,07 ± 616 pg/mL, normal 0–5 pg/mL, $p < 0,001$). Foram observadas reduções significativas na concentração de PCR em 72 horas após a administração de tocilizumabe (pré-tocilizumabe: mediana 160 mg/L, IQR: 89–235; pós-tocilizumabe: mediana 20 mg/l; IQR: 12–30; $p < 0,001$). A administração de tocilizumabe resultou em redução significativa da temperatura corporal em 24 horas (pré-tocilizumabe: mediana: 101°F, IQR: 100–103°F; pós-tocilizumabe: mediana: 98,3°F; IQR: 98–99°F; $p < 0,001$). Um paciente desenvolveu trombocitopenia nove dias após a administração de tocilizumabe. Embora, outras causas possam estar envolvidas com esse evento, não se pode excluir a possibilidade de associação com o medicamento. Duas mortes ocorreram, mas não foram associadas ao tocilizumabe. Os autores concluem que a medicação pode levar à melhora clínica, recuperação de insuficiência respiratória e prevenção de morte. Apesar desses resultados serem encorajadores, é necessário aguardar os resultados de estudos controlados por placebo que já estão em andamento.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9 de 10 critérios foram atendidos. Apesar dos autores mencionarem que a inclusão foi consecutiva, não relatam se foi completa. Cabe destacar que, neste estudo, os pacientes também receberam outras terapias experimentais para o tratamento da COVID-19, dificultando a associação dos resultados positivos obtidos ao tocilizumabe.

RUXOLITINIBE

RELATO DE CASO \ ALEMANHA

A motivação dos autores foi verificar se a inibição das Janus quinases (JAK) poderia reverter a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) na COVID-19. Trata-se de relato de caso de mulher asiática de 65 anos com SRAG induzida por COVID-19 e tratada, com sucesso, com ruxolitinibe. Apresentava dispneia progressiva e febre por 3 dias. Embora não houvesse doença preexistente, seu desconforto respiratório se deteriorou rapidamente e ela teve que ser intubada 3 horas após chegar à sala de emergência. A tomografia computadorizada do tórax revelou extensas opacidades e consolidações bilaterais em vidro fosco. A paciente foi transferida para a UTI. A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por PCR. As investigações laboratoriais iniciais não revelaram anormalidades, exceto uma linfopenia e níveis elevados de LDH, ferritina e IL-6 e troponina I altamente sensível, parâmetros que sugerem um curso clínico adverso. Doze horas depois, o estado respiratório deteriorou-se. Para atingir uma pressão de perfusão adequada, a noradrenalina foi iniciada em 4–16 µg/min. O posicionamento prona foi realizado. Como se suspeitava de uma superinfecção bacteriana devido ao agravamento das trocas gasosas, leucocitose e aumento substancial de PCR e procalcitonina, iniciou-se o tratamento antibiótico com meropenem. Dentro de algumas horas, os valores de NT-proBNP e TNI aumentaram substancialmente e uma disfunção ventricular esquerda grave foi diagnosticada. O prognóstico geral foi considerado muito ruim. Foi iniciado um tratamento experimental com 10 mg de ruxolitinibe, por sonda nasogástrica. Paralelamente, o tratamento padrão foi continuado. Durante os dias seguintes, a oxigenação melhorou, facilitada pela sedação com dexmedetomidina, propofol e sufentanil. No dia 8 após a admissão na UTI, foi realizada traqueotomia dilatacional percutânea e a paciente foi desmamada intermitentemente do respirador a partir do dia 10. Os níveis de IL-6 e ferritina voltaram ao normal. A decisão de tratar a paciente com ruxolitinibe para inibir as JAKs foi baseada no conhecimento atual da fisiopatologia da COVID-19, que se pensa ser mediado por uma resposta inflamatória de citocinas e, portanto, é muito provável que envolva a sinalização de JAK. Os autores concluíram que, ao bloquear as JAK1/2-quinases, as consequências do dano inflamatório do tecido pulmonar poderiam ser diminuídas. Os autores especulam que a inibição do JAK1/2 contribuiu para o curso clínico favorável. O achado pode ter implicações para a busca contínua de terapia ideal para pacientes que sofrem de COVID-19 grave.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As limitações do relato de caso foram: não descrever as características demográficas da paciente; não descrever seu caso como uma linha no tempo, nem descrever com detalhes sua condição pós intervenção.

DEXAMETASONA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, os autores descrevem uma série de 21 pacientes que testaram positivos para SARS-CoV-2 e foram tratados com um curso curto de dexametasona (4 mg três vezes ao dia por dois dias, seguido por 4 mg duas vezes ao dia por dois dias e 4 mg uma vez ao dia por dois dias), isoladamente ou combinado com outras terapias. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (61,9%), com idade média de 60 (± 15) anos e as comorbidades mais comuns foram hipertensão (61,9%) e a diabetes mellitus (38,09%). Os níveis médios da proteína C reativa (PCR) no momento da admissão eram de 129,52 ± 72,05 mg/L. No momento da alta, os níveis médios foram de 40,73 ± 49,28 mg/L. Houve uma redução de 77,98% nos níveis máximos de PCR após o início da dexametasona. Nenhum paciente foi transferido para a UTI ou apresentou insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica. No entanto, um paciente teve o tratamento com dexametasona interrompido devido à hiperglicemia. Dos 21 pacientes que foram admitidos no hospital, 15% receberam alta com uma média de 7,8 dias, quatro pacientes receberam alta para instalações de reabilitação e dois pacientes permaneceram hospitalizados por conta de hipóxia persistente. Em conclusão, os autores relatam que o início oportuno da dexametasona de curta duração, uma intervenção de baixo custo e risco relativamente baixo, pode ajudar a prevenir a progressão da insuficiência respiratória em pacientes com doença moderada a grave e ajudar a acelerar a recuperação.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9/10 critérios foram contemplados. Neste estudo, os pacientes não foram descritos consecutivamente. Apesar dos resultados positivos encontrados pelos autores, o tamanho amostral impede a extrapolação dos achados. São necessários mais estudos para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento da COVID-19.

LOPINAVIR/RITONAVIR

AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA DE RISCO-BENEFÍCIO \ *REINO UNIDO*

Um dos principais objetivos deste estudo foi fornecer uma plataforma para uma avaliação sistemática dinâmica de risco-benefício. A exposição de interesse foi o tratamento com lopinavir-ritonavir (L/r) na COVID-19 grave em comparação com o padrão de tratamento, placebo ou outros tratamentos. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada para identificar artigos revisados ??por pares que relatam resultados clínicos. Em seguida, dois clínicos construíram uma árvore de valor e classificaram os principais benefícios e riscos, em ordem de importância clínica considerada. Em comparação com o padrão de atendimento, foram identificados dados para vários benefícios e riscos importantes para o L/r: o tempo para melhora clínica não foi significativamente diferente para o L/r em comparação com o padrão de tratamento (taxa de risco 1,31, intervalo de confiança de 95% 0,95-1,80). De um estudo, houve menos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo com L/r em comparação com o padrão de atendimento (13% *vs.* 27%). Também pareceu haver menos eventos

adversos graves com L/r (20%) versus padrão de tratamento (32%). Os autores concluem que, com base nos dados atualmente disponíveis, não houve benefício claro para o uso de lopinavir-ritonavir em comparação com o padrão de tratamento na COVID-19 grave. Os dados de risco sugeriram uma possível diminuição de eventos adversos graves. Globalmente, o perfil benefício-risco do lopinavir-ritonavir na COVID-19 grave não pode ser considerado positivo, até que outros dados de eficácia e efetividade estejam disponíveis.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para a avaliação deste tipo de estudo. Em leitura crítica, a metodologia criada para a avaliação fornece dados rápidos que podem ser usados para a tomada de decisões. Como limitação do estudo, os autores mencionam que há uma escassez relativa de dados, uma vez que estudos clínicos avaliando L/r ainda estão em andamento. Além disso, a qualidade dos estudos não foi considerada na avaliação pela ferramenta, apesar de só terem incluído artigos revisados por pares. Ademais, a avaliação de riscos e benefícios é feita por avaliação médica, o que pode levar a um alto risco de viés na interpretação dos resultados, já que cada profissional pode ter uma opinião ou vivência distinta do outro.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 24 June 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 22/06/2020.
2. Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, *et al.* **(2020) Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study**. Front. Pharmacol. 11:857. doi: 10.3389/fphar.2020.00857
3. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, *et al.* **Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study**. Lancet Rheumatol (2020) Published Online June 24, 2020 https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9
4. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, *et al.* **Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358.
5. Vahedi E, Ghanei M, Ghazvini A, *et al.* **The clinical value of two combination regimens in the Management of Patients Suffering from Covid-19 pneumonia: a single centered, retrospective, observational study**. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. Doi: https://doi.org/10.1007/s40199-020-00353-w
6. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, *et al.* **Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study**. The Lancet. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9
7. Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ojeda-Laguna M, Garces-Eisele J, Soto-Olvera S, *et al.* **Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: a pilot study**. Rev Invest Clin. 2020;72(3):159-164. doi: 10.24875/RIC.20000237
8. Salton F, Confalonieri P, Santus P, Harari S, Scala R, Lanini S, Verturi, V *et al.* **Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia**. Jun 25th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20134031.
9. Figuero-Pérez L, *et al.* **Anakinra, una alternativa potencial en el tratamiento de la infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 refractaria a tocilizumab**. Reumatol Clin. 2020. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.003
10. Hartman W, Hess AS, Connor JP. **Hospitalized COVID-19 patients treated with Convalescent Plasma in a mid-size city in the midwest**. medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135830
11. Jordan SC, Zakowski P, Tran HP, Smith EA, Gaultier C, Marks G, *et al.* **Compassionate Use of Tocilizumab for Treatment of SARS-CoV-2 Pneumonia**. Clinical Infectious Diseases. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa812
12. Neubauer A, Wiesmann T, Vogelmeier CF, Mack E, Skevaki C, Gaik C, *et al.* **Ruxolitinib for the treatment of SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS)**. Leukemia [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1038/s41375-020-0907-9
13. Selvaraj V, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Flanigan TA. **Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients**. Rhode Island Medical Journal (2020) Doi: http://rimed.org/rimedicaljournal/2020/08/2020-08-39-extra-case-selvaraj.pdf
14. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, Roy D, Shakir S. **Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment**. Drug Saf. 2020 Jun 23:1-13. doi: 10.1007/s40264-020-00966-9

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 28:página 1-página 71.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (25 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04448119/Canadá	Antiviral	Favipiravir	Placebo	Ainda não recrutando	25/06/2020	Appili Therapeutics Inc.; MOUNT SINAI HOSPITAL; Applied Health Research Centre; Sunnybrook Health Sciences Centre; University Health Network, Toronto; University of Toronto
2	NCT04447404/EUA	Medicamento para hepatite alcoólica	DUR-928	Placebo	Recrutando	25/06/2020	Durect
3	NCT04449380/Itália	Imunomodulador	Interferon-beta-1a	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	26/06/2020	IRCCS San Raffaele
4	NCT04447781/Coréia do Sul	Vacina	INO-4800	Placebo	Ainda não recrutando	25/06/2020	International Vaccine Institute; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; Inovio Pharmaceuticals
5	NCT04448756/EUA	Imunomodulador	M5049	Placebo	Ainda não recrutando	26/06/2020	EMD Serono Research & Development Institute, Inc.; Merck KGaA, Darmstadt, Germany; EMD Serono
6	NCT04447469/EUA	Produto biológico	Mavrilimumab	Placebo	Ainda não recrutando	25/06/2020	Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.
7	NCT04449276/ Alemanha	Vacina	CVnCoV Vaccine	Placebo	Recrutando	26/06/2020	CureVac AG; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)
8	NCT04447235/Brasil	Antiparasitário e antihipertensivo	Ivermectina e losartana	Placebo	Ainda não recrutando	25/06/2020	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo
9	NCT04447534/Egito	Antimalárico e suplemento de dieta	Cloroquina e zinco	Cloroquina	Recrutando	25/06/2020	Tanta University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.